

An. R. Acad. Nac. Farm., 2009, 75 (2): 273-301

## SESIONES

# Dieta hipocalórica y longevidad

**María Cascales Angosto \***

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.  
Recibido el 12 de marzo de 2009.

## RESUMEN

El envejecimiento va asociado a la pérdida progresiva de las funciones del organismo, debido al deterioro celular, disfunción mitocondrial e inestabilidad genómica. Como la mitocondria es muy susceptible a la lesión, el recambio mitocondrial es crítico para mantener la producción de energía, prevenir el estrés oxidativo y promover el envejecimiento saludable. Muchos factores endógenos y exógenos, entre ellos la dieta hipocalórica, las sirtuinas y el resveratrol, regulan la biogénesis mitocondrial, al activar el PGC-1 $\alpha$  (co-activador 1 alfa del receptor activado por proliferadores de peroxisomas). La dieta hipocalórica prolonga la vida al reorganizar el metabolismo mitocondrial y reducir la generación de especies reactivas de oxígeno que causan daño a las macromoléculas. La actividad de las sirtuinas, productos de los genes de longevidad *Sirt*, se induce por la dieta hipocalórica y se controla por los cambios en el cociente intracelular NAD/NADH. Las sirtuinas son desacetilasas dependientes del NAD que establecen conexión entre la función mitocondrial, el metabolismo y la longevidad. El resveratrol, un mimético de la dieta hipocalórica, activa las sirtuinas e inhibe algunos de los efectos indeseables del envejecimiento.

**Palabras clave:** Envejecimiento; Mitocondria; Dieta hipocalórica; Sirtuinas; Resveratrol.

## ABSTRACT

### Low-calorie diet and longevity

Aging is associated with an overall loss of function at the level of the whole organism due to cellular deterioration, mitochondrial dysfunction and genomic instability. As mitochondria are particularly susceptible to damage, mitochondrial turnover is critical for the maintenance of energy production, prevention of oxidative stress and promotion of healthy aging. Multiple endogenous and exogenous factors, such as calorie restriction, sirtuins and resveratrol regulate mitochondrial biogenesis, through activation of PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$ ). Calorie restriction lengthens lifespan, due to mitochondrial metabolism reorganization and by reducing radical oxygen species levels that cause macromolecule damage. The activity of sirtuins, the products of anti-aging genes *Sirt*, is induced by hypocaloric diet and controlled by changes in intracellular NAD/NADH ratio. Sirtuins are NAD-dependent protein deacetylases, that provide a key link between mitochondrial function, metabolism and longevity. Resveratrol, a proposed mimetic of calorie restriction, through sirtuins activation, inhibits some unwanted effects of aging.

**Key words:** Aging; Mitochondria; Calorie restriction; Sirtuins; Resveratrol.

## 1. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso complejo, que se detecta, tanto en células aisladas como en órganos y tejidos, en el que se encuentran implicados factores genéticos y ambientales. Las teorías sobre el envejecimiento tienen su origen en el estudio de los cambios que se suceden o de los cambios que se acumulan a lo largo de la vida. La teoría que ha alcanzado más popularidad por haber sido ampliamente comprobada, fue propuesta por Harman en 1956 (1) y es la que responsabiliza a los radicales libres de oxígeno de las alteraciones oxidativas típicas de la edad avanzada. Esta teoría se dirigió, posteriormente, hacia la generación de especies reactivas de oxígeno por la mitocondria.

La teoría programada del envejecimiento propone que el progresivo declinar de la función de los tejidos, debida a la edad, se debe a cambios homeostáticos en los procesos biológicos que ocurren en ausencia de enfermedad. Los modelos extrínsecos proponen que el envejecimiento es el resultado de continuas agresiones ambientales que conducen a una gradual disminución de las funciones tisulares. Se ha propuesto también, que las características biológicas de la edad se deben a cambios en procesos básicos endógenos que se aceleran por estas agresiones ambientales, lo cual afecta a la estructura y función de las proteínas, que regulan familias de genes de respuesta al estrés.

Por tanto, el envejecimiento en los seres vivos se caracteriza por un progresivo descenso en la función de órganos y tejidos, asociado al daño oxidativo a las macromoléculas, disfunción mitocondrial, alteraciones endocrinas e inestabilidad genómica. La capacidad regenerativa tisular también declina con la edad y en algunos tejidos, músculo, sangre, hígado y cerebro, este declinar se ha atribuido a una menor respuesta de las células madre y progenitoras específicas de cada tejido.

La dieta juega un papel muy importante en el proceso irreversible que conduce al envejecimiento, pues la restricción de su contenido calórico consigue aminorar la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por la mitocondria. Por tanto, la dieta hipocalórica se presenta como uno de los medios más efectivos para asegurar una buena salud en la vejez e incluso prolongar la vida. Existen evidencias que demuestran el efecto beneficioso de la dieta restrictiva sobre animales de experimentación, en los que se ha observado una progresión más lenta del propio envejecimiento, un retraso en la aparición de los achaques de la senectud y un aumento de la esperanza de vida (2).

## **2. ENVEJECIMIENTO Y GENES DE LONGEVIDAD**

Es un hecho reconocido el papel que juega la nutrición en la serie de eventos moleculares que conducen a la vejez y también que la restricción calórica de la dieta aumenta la expectativa de vida, retrasa el declinar de la función inmune y reduce la incidencia del cáncer

y la mortalidad en diferentes especies animales. Sin embargo, se conoce poco aún sobre los mecanismos celulares y moleculares que producen estos efectos positivos. La dieta hipocalórica supone la reducción del contenido calórico de la dieta, sin que ello comprometa a los nutrientes esenciales. La teoría, ampliamente aceptada, de los radicales libres y el envejecimiento, antes citada, hace responsables a las ROS, al estrés oxidativo y a la modificación oxidativa de las macromoléculas, del declinar de las funciones fisiológicas en la senectud. Los efectos beneficiosos que aporta el menor contenido calórico de la dieta sobre las alteraciones típicas del estado senescente, se basan en la menor generación de ROS y de las lesiones oxidativas del DNA, con la consiguiente disminución de los defectos a nivel transcripcional, traduccional y post-transduccional.

La senectud se caracteriza por un incremento exponencial de proteínas alteradas por oxidación, lo cual conlleva la activación transcripcional de genes de respuesta al estrés, que procesan la eliminación de proteínas lesionadas o mal plegadas. Se ha observado que las dietas restringidas en calorías previenen esta inducción, lo cual ha hecho pensar que la modificación proteica por oxidación o glicación, juega un papel decisivo en el envejecimiento. Las dietas hipocalóricas actúan disminuyendo la velocidad metabólica y como consecuencia la producción de subproductos tóxicos del metabolismo. La disminución de la transcripción de genes que se inducen en respuesta al estrés, implicados en la destoxificación, reparación del DNA y de respuesta al estrés oxidativo, inducida por la restricción calórica, se debe a la menor disponibilidad de los sustratos para estos sistemas. Los perfiles transcripcionales encontrados en animales alimentados con dietas bajas en calorías sin deficiencias en nutrientes esenciales, muestran una desviación dirigida hacia un mayor recambio proteico y a una menor lesión macromolecular. Este cambio puede detectarse a nivel hormonal, por ejemplo, sobre las vías señalizadoras de la insulina mediante el incremento de la expresión de los genes que median la sensibilidad a esta hormona.

Durante mucho tiempo se ha considerado que el envejecimiento de un organismo era un proceso genéticamente programado como continuación activa del desarrollo, de manera que una vez que un individuo alcanzaba la madurez, los genes del envejecimiento (*aging genes*) comenzaban a expresarse y a dirigir el progreso hacia la muerte.

Esta idea se ha descartado y hoy se considera que el envejecimiento es un desgaste, que depende del tiempo, debido a que disminuyen los sistemas de reparación para el mantenimiento normal de las funciones. La selección natural evolutiva no encuentra razón para mantener estos sistemas reparadores una vez que el organismo ha superado su máxima capacidad reproductora.

Diversos grupos de investigadores han encontrado una familia de genes implicados en la capacidad de la célula para superar situaciones adversas (elevada temperatura, falta de alimento, etc.), que mantienen las defensas y actividades reparadoras naturales a lo largo de toda la vida. Si se logra que el funcionamiento del organismo esté en buenas condiciones, estos genes proporcionarán oportunidades para superar el estrés, mantener la salud y conseguir la longevidad. En contraposición a los genes de envejecimiento, antes aludidos, éstos se denominan *genes de longevidad*.

La evolución ha favorecido un sistema universal regulador que coordina la respuesta al medio ambiente. La identificación de genes que dirigen los mecanismos implicados en las defensas naturales de respuesta al medio adverso y controlan la longevidad, ha de proporcionar un medio de evitar las enfermedades y achaques propios del envejecimiento. Muchos genes de reciente descubrimiento, como *daf-2*, *pit-1*, *amp-1*, *clk-1* y *p66Shc*, intervienen en la resistencia al estrés y en la longevidad y forman parte de un mecanismo fundamental de supervivencia frente a la adversidad. Sinclair y Guarente (3) han estudiado un gen denominado *Sir2*, cuyas variantes se encuentran en diversos organismos, desde la levadura hasta los humanos, y han observado que copias extra de este gen elevan la longevidad en seres vivos tan diversos como la levadura *S. cerevisiae*, el nematodo *C. elegans*, la mosca *Drosophila* y ratones.

## 2.1. Sirtuinas

En el año 2000, Leonard Guarente del Instituto de Tecnología de Cambridge (MS) (4-6), descubrió que la dieta baja en calorías producía la activación de la transcripción de un gen denominado *Sir2*, con capacidad para retrasar el envejecimiento. Este gen, que codifica la proteína SIR2, denominada sirtuina, se encontraba en mayor

concentración en la mosca *Drosophila* cuando ésta se sometía a un menor aporte calórico en su dieta, demostrándose con esto que la proteína SIR2 desempeñaba un papel central en el ciclo metabólico celular. A partir de este hallazgo, estos autores crearon una mosca mutante que sobreexpresaba la sirtuina, y descubrieron que dichas moscas podían vivir hasta un 60% más que las normales. Asimismo, demostraron que el gen *Sir2* se relaciona con mayor esperanza de vida también en la levadura y en el nematodo.

Las proteínas SIR (*silent, information regulator*), regulan la longevidad en muchos organismos. En levadura, una copia extra del gen *Sir2* alarga la vida, mientras que la eliminación de dicho gen la acorta. La proteína SIR silencia la cromatina, aumenta la capacidad de reparación del DNA y se encuentra implicada en la fidelidad cromosómica durante la meiosis. Guarente *et al.* (4-6), al seleccionar colonias de levadura que mostraban larga vida, encontraron una mutación en el gen *Sir4*, que codifica parte de un complejo de proteínas que contenía la proteína Sir2. La mutación en el gen *Sir4* hizo que la proteína Sir2 se uniese a la región más repetitiva del genoma de la levadura, un tramo que contiene los genes que codifican los ribosomas, que se conoce como DNA ribosómico (rDNA). Más de 100 de estas repeticiones de rDNA existen en el genoma de la levadura, y son difíciles de mantener en un estado estable. Estas secuencias repetitivas tienen la capacidad de recombinarse entre ellas, proceso que extrapolado en humanos podría ocasionar enfermedades tales como el cáncer o la enfermedad de Huntington. Los datos obtenidos por este grupo de investigadores les llevaron a sugerir que el envejecimiento en la levadura era causado por la inestabilidad producida por el rDNA que se consiguió atenuar por acción de las proteínas Sir.

Estudiando esta inestabilidad del rDNA, se observó que al dividirse la célula madre de la levadura se generaban más copias de rDNA que salían del genoma a modo de círculos o anillos extracromosómicos (ERC) y se replicaban con los cromosomas, permaneciendo en el núcleo de la célula. A medida que se acumulaban los ERC, la célula necesitaba más energía para su replicación, lo que llegaba a incapacitarla para replicar su propio genoma. En estas condiciones se detectó, que si se añadía una copia extra del gen *Sir* a la célula madre, se conseguía reprimir la formación de los ERC en las células hijas, y con ello se prolongaba la vida de la célula. El gen *Sir2* de la levadura, al codi-

ficar la proteína SIR2 con actividad histona desacetilasa dependiente de NAD (nicotinamida adenina dinucleótido), elimina grupos acetilo de las histonas, consiguiendo empaquetar al DNA de tal manera, que lo hace inaccesible a los enzimas responsables de sacar los ERC fuera del cromosoma. La forma del DNA con histonas desacetiladas es silente debido a que cualquier gen que se encuentre en estas regiones del genoma es inaccesible a la activación. Por tanto, las proteínas SIR2, se encuentran implicadas en la silenciación de genes. La actividad desacetilasa de SIR dependiente del NAD, y la asociación SIR2-NAD establece conexión entre SIR y el metabolismo glucolítico.

Con el descubrimiento de las proteínas SIR se ha demostrado la existencia de una nueva misión para el NAD en la regulación transcripcional. Las proteínas SIR2 necesitan del NAD para su actividad desacetilasa, que regula una serie importante de procesos biológicos. Por tanto, el mantenimiento de los niveles de NAD en la célula, es un requisito importante para la expresión y actividad de las sirtuinas. SIR2/SIRT1 juega un importante papel en diversos procesos biológicos, como respuestas al estrés y a citoquinas, diferenciación y metabolismo, mediante la desacetilación de reguladores transcripcionales. Las proteínas SIR2 poseen la capacidad única de acoplar la rotura del NAD y la desacetilación de las proteínas por formación de nicotinamida y *O*-acetil-ADP ribosa. El requerimiento de NAD implica que SIR2/SIRT1 funciona como sensor de energía o sensor redox que conecta el metabolismo energético con la regulación transcripcional (Figura 1).

Las sirtuinas son una clase de proteínas evolutivamente conservadas que regulan una variedad de funciones celulares tales como el mantenimiento del genoma, la longevidad y el metabolismo. En mamíferos existen siete homólogos de la SIR2 de levadura, SIRT1-7 (Tabla 1), que contienen un dominio catalítico con 275 aminoácidos. Se ha demostrado el papel que juegan estas sirtuinas como reguladores del envejecimiento, lo cual las convierte en objetivos farmacológicos potenciales para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la edad. Las proteínas SIRT1-7 difieren en su localización subcelular y en las secuencias proteicas amino y carboxilo terminales que flanquean el núcleo catalítico altamente conservado, identificado por primera vez en la proteína SIR2 de levadura, que parece poseer motivos de interacción con otras proteínas y señales de localización

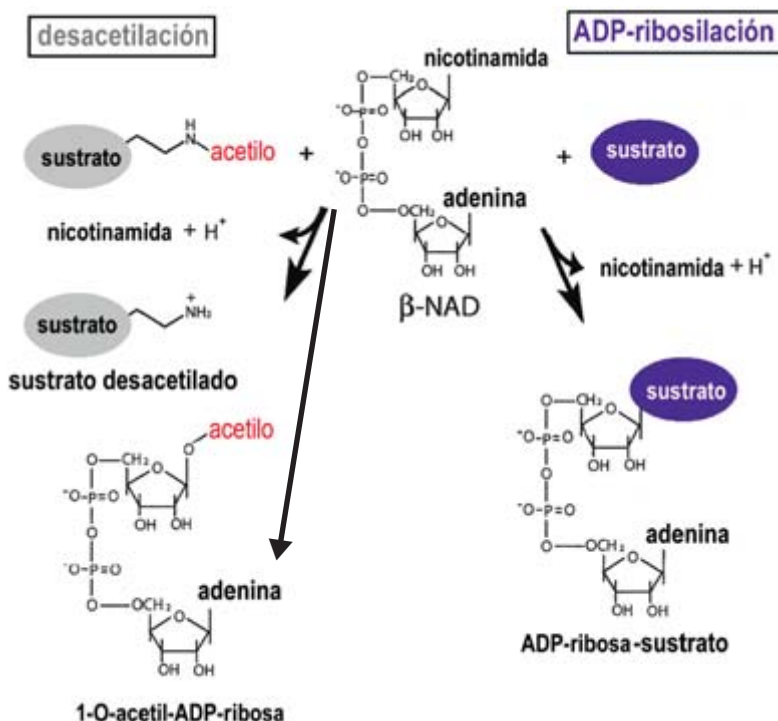
celular. La mayoría de estas sirtuinas catalizan la desacetilación dependiente de NAD<sup>+</sup>, de residuos de lisina amino acetilados de sustratos proteicos (Figura 1). SIRT4 y SIRT6 median la ADP-ribosilación de sustratos proteicos utilizando NAD<sup>+</sup> como donador. Las sirtuinas de mamíferos tienen múltiples sustratos y afectan a un amplio espectro de funciones celulares (Tabla 1). De las siete sirtuinas de mamíferos, tres de ellas (SIRT1, 6 y 7) se localizan en el núcleo. La más estudiada es la SIRT1, que actúa sobre más de una docena de sustratos conocidos y ejerce un papel protector frente al estrés oxidativo y al daño al DNA. Además, la SIRT1 juega un papel prominente en tejidos metabólicos, como páncreas, hígado y tejido adiposo. SIRT6 y SIRT7 son reguladores importantes del metabolismo y daño al DNA.

Tabla 1. **Diversidad de las sirtuinas de mamíferos (7)**

Sirtuina	Actividad	Localización	Interacciones	Biología
SIRT1	Desacetilasa	Núcleo	FOXO, PGC-1 $\alpha$	Supervivencia celular/metabolismo
SIRT2	Desacetilasa	Citosol	Tubulina, H4	Ciclo celular
SIRT3	Desacetilasa	Mitocondria	AceCS2	Termogénesis/metabolismo
SIRT4	ADP-ribosil-transferasa	Mitocondria	GDH	Secreción de insulina/metabolismo
SIRT5	Desacetilasa	Mitocondria	?	?
SIRT6	ADP-ribosil-transferasa	Núcleo	DNA Pol $\beta$	Reparación del DNA
SIRT7	?	Nucleolo	Pol I	Transcripción de rDNA

No se ha determinado aún el papel de las sirtuinas de mamíferos en la regulación de la longevidad, aunque evidencias obtenidas hacen pensar que SIRT1, regula muchos procesos fisiológicos afectados por la edad. SIRT1 desacetila un gran número de sustratos: p53,





**Figura 1.** Las sirtuinas catalizan las reacciones de desacetilación o de ADP ribosilación de un sustrato proteico. Ambas reacciones rompen la molécula de NAD y liberan nicotinamida [Modificado de (7)].

Ku70, NF- $\kappa$ B, y las proteínas forkhead FOXO, lo cual se relaciona con la resistencia al estrés que confiere la restricción dietética. SIRT1 también regula las actividades de los receptores nucleares PPAR $\gamma$  y del coactivador PGC-1 $\alpha$ , para influenciar la diferenciación de las células musculares, adipogénesis, almacenamiento de grasa en tejido adiposo blanco y metabolismo hepático, sugiriendo una conexión entre esta sirtuina y las dietas que promueven el adelgazamiento y la longevidad.

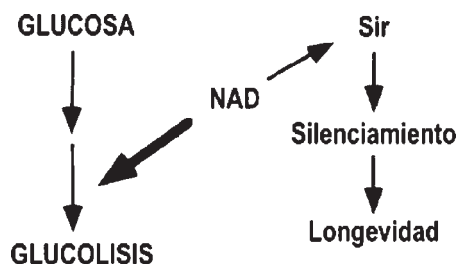
El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa se verifica por el hígado y por las células  $\beta$  pancreáticas, en respuesta al cambio de nutrientes. Durante el ayuno los hepatocitos inducen la gluconeogénesis para suministrar glucosa a los tejidos. Se ha revelado que esta respuesta se encuentra bajo un control estricto de la actividad SIRT1,

lo que proporciona otra conexión entre SIRT1 y el metabolismo intermediario. En hepatocitos en cultivo, SIRT1 interacciona y desacetila a FOXO1, promoviendo la transcripción, dependiente de FOXO1, de los genes hepáticos gluconeogénicos. En el hígado, el coactivador transcriptional PGC-1 $\alpha$  conduce también la expresión de vías gluconeogénicas. SIRT1 desacetila y activa PGC-1 $\alpha$  para coordinar, durante el ayuno, el incremento en la expresión de genes gluconeogénicos con la represión de los glucolíticos.

### 3. DIETA HIPOCALÓRICA Y EXPECTATIVA DE VIDA

La dieta hipocalórica produce un retraso en la aparición de los achaques propios del envejecimiento. Aunque los mecanismos implicados en este fenómeno no están completamente esclarecidos, es probable que la restricción dietética promueva efectos sobre la frecuencia de la glucolisis. Así, en condiciones de alimentación *ad libitum* la glucolisis es continua (hay un exceso de glucosa), mientras que en casos de dieta hipocalórica, la glucolisis es discontinua operando solo postprandialmente. Durante los periodos de ayuno inducido por restricción de las calorías de la dieta, el cociente NAD<sup>+</sup>/NADH ha de ser diferente del que prevalece en caso de *ad libitum* donde la situación de ayuno no es probable. En el caso de alimentación *ad libitum* la continua glucolisis tiende a disminuir la disponibilidad de NAD y al acúmulo de NADH, mientras que en el caso de ayuno inducido por la dieta hipocalórica disminuye la demanda glucolítica de NAD y aumenta la oxidación del NADH. En la Figura 2 se muestra como la vía glucolítica requiere del NAD para oxidar la glucosa, por tanto los niveles citoplasmáticos de NAD son bajos. En caso de dieta restringida, al ser menor la fuente carbonada (glucosa) que se transfiere hacia la glucolisis, se consume menos NAD y como resultado «sobra» el suficiente NAD necesario para activar a las sirtuinas, que al desacetilar las proteínas histonas y no histonas, favorecen, como consecuencia, la longevidad.

Por otro lado, cuando las células se someten a restricción calórica (nutrientes sí, pero no calorías), existe otra vía que mantiene elevados los niveles de NAD. En estas condiciones restrictivas, se inicia un proceso en cascada, a través de la membrana celular. Una

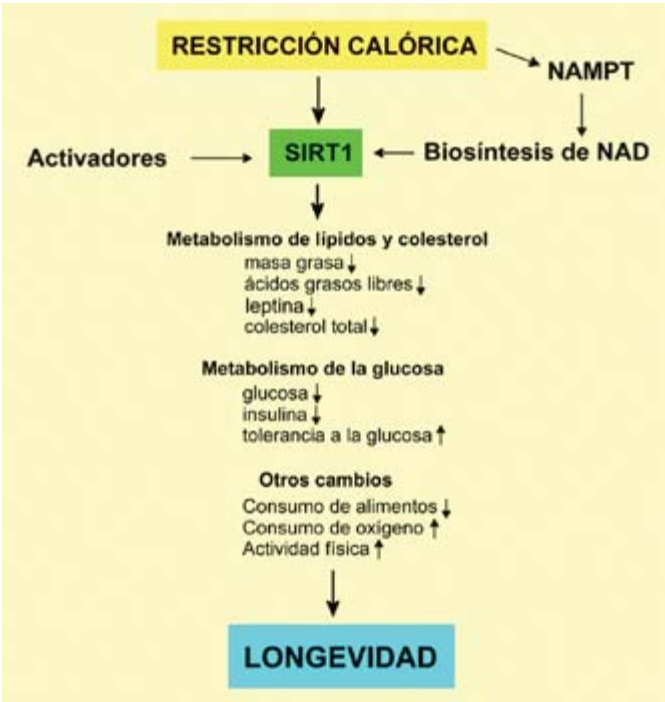


**Figura 2. SIR2 requiere NAD para su actividad** y este acoplamiento se produce en el caso de dieta hipocalórica cuando se reduce la fuente carbonada que se transfiere hacia la glucólisis y como resultado «sobra» NAD citoplásmico. Sir2 actúa como sensor de los niveles del NAD. En condiciones de dieta hipocalórica los niveles del NAD son altos, se activa Sir2, el silenciamiento de genes y la longevidad [Modificado de (8)].

señal activa al gen *Nampt*, y la proteína enzimática resultante se acumula dentro de la célula. La mayor actividad de la Nampt (nicotinamido fosforibosil transferasa), eleva la concentración de NAD, y la mayor concentración celular de NAD intensifica la actividad reguladora transcripcional del dominio catalítico de SIRT1. El perfil de la expresión genética ha demostrado que existe una estrecha relación entre la expresión de *Nampt* y la de SIRT1 (Figura 3). El acumulo del NAD en el interior de las mitocondrias ejerce un efecto posterior y es el de aumentar la actividad de otras dos proteínas mitocondriales producidas por los genes *SIRT3* y *SIRT4*.

El efecto combinado de todos estos procesos hace que las mitocondrias se robustezcan y aumenten su producción de energía, lo que conlleva un retraso en el envejecimiento celular. Resumiendo, la dieta baja en calorías eleva las concentraciones de Nampt, NAD, SIRT3 y SIRT4, y todo junto hace que la célula vida más y con más energía.

Hace más de setenta años que McCay y colaboradores (1934) (10) demostraron que una reducción en la ingesta total de alimentos prolongaba la vida de las ratas. Durante estos años muchos laboratorios han repetido con éxito los experimentos de McCay utilizando ratas y ratones, peces, moscas y gusanos. Así, la restricción dietética se ha establecido como un medio experimental poderoso para estudiar el envejecimiento, llegando a ser una de las áreas más ac-



**Figura 3. SIRT1 como mediador clave en la respuesta a la restricción calórica.** Los activadores químicos de SIRT1 y la biosíntesis de NAD por NAMPT (nicotinamido fosforibosil transferasa) median estos cambios fisiológicos a través de la activación de SIRT1 [Modificado de (9)].

tivas de investigación en el campo de la biogerontología. La prolongación de la supervivencia por la restricción de alimentos parece que se debe a alteraciones en el proceso de envejecimiento, pero los mecanismos implicados mediante los cuales esta restricción ejerce sus efectos beneficiosos permanecen aún sin aclarar. La identificación de objetivos antienvjecimiento y anticáncer de la dieta hipocalórica y la de los mecanismos moleculares que intervienen en estos efectos podría proporcionar medios para intervención en humanos. Estudios de los laboratorios de Masoro (1990) (11) han demostrado que la mayor supervivencia de roedores por restricción de alimento se debe a la dieta hipocalórica. Es interesante destacar, que esta mayor supervivencia se asocia al retraso en enfermedades tales como el cáncer, lo cual hace a menudo proponer que la dieta hipocalórica

aumenta la supervivencia simplemente porque retrasa los procesos patológicos dependientes de la edad, más que por ejercer efecto sobre el envejecimiento o la senectud. Aunque la distinción entre senescencia y enfermedad es a veces difícil de interpretar, se ha demostrado que la dieta hipocalórica retrasa los cambios asociados a la avanzada edad en la mayoría de los procesos fisiológicos y que estos cambios preceden generalmente a cualquier alteración observada en situaciones patológicas y de enfermedad. Algunos laboratorios han demostrado que la restricción de metionina de la dieta eleva la expectativa de vida y el período vital máximo de ratas (12). Otros describen que la restricción de metionina es la clave de la prolongación de la vida por la restricción calórica de la dieta. Hasta la fecha la restricción calórica es la estrategia experimental conocida que prolonga la supervivencia y retrasa el envejecimiento. Varias hipótesis se han emitido para explicar las bases de los mecanismos mediante los cuales la dieta hipocalórica prolonga la vida. Originalmente se propuso que se alargaba la supervivencia porque se retrasaba el crecimiento y el desarrollo. Más tarde, se propuso que era la reducción en el contenido en grasa corporal la base fisiológica de la prolongación de la supervivencia. Recientes investigaciones se dirigen hacia el impacto de la dieta restringida sobre la respuesta al estrés y los mecanismos de señalización. Hoy en día, las hipótesis principales para explicar el efecto de la dieta hipocalórica son:

1. Atenuación del daño oxidativo.
2. Alteración del sistema glucosa/insulina.
3. Alteración de la hormona del crecimiento/IGF-1, y
4. Hormesis.

La *atenuación del daño oxidativo* por efecto de la dieta hipocalórica se ha detectado en las macromoléculas, DNA, proteínas y lípidos. Esto se debe a la menor generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), a la mayor generación de mecanismos protectores, a la mayor capacidad reparadora o a una combinación de todas ellas. La premisa *glucosa/insulina* es que la dieta hipocalórica reduce la concentración de glucosa plasmática e insulina, con la consiguiente reducción de la señalización por insulina. Últimamente, se propone un incremento en la efectividad de la glucosa y en la respuesta a la

insulina o ambas. Esta hipótesis se ha emitido a la luz de los datos que muestran que la pérdida de los sistemas señalizadores de la insulina originan una prolongación de la vida en muchos organismos (nematodos, moscas de la fruta, etc.). Además, la restricción calórica reduce la *señalización por el IGF-1*, observada en modelos de mamíferos con una mayor supervivencia. La *hormesis* propone un beneficio a la salud a partir de agentes estresantes de baja intensidad. La restricción calórica puede funcionar a través de la hormesis, ya que puede actuar como un estresante suave que produce una respuesta adaptativa tal como el elevado mantenimiento de los sistemas de reparación. La dieta hipocalórica, como parte del efecto hormético eleva la expresión de genes de respuesta al estrés. En línea con la restricción calórica como agente estresante de baja intensidad, es relevante sugerir que los enzimas implicados en las vías de reparación del DNA pueden funcionar como productos de genes de respuesta al estrés cuando se exponen a una dieta hipocalórica.

Los mecanismos mediante los cuales la dieta hipocalórica ejerce sus efectos beneficiosos son en el momento actual un desafío tentador para los investigadores en base al desarrollo de fármacos que pudieran reproducir estos efectos saludables. El fenómeno, atribuido en un principio al metabolismo celular más lento y a una reducción de los subproductos tóxicos en respuesta a la menor cantidad de alimento, es demasiado simple y las recientes investigaciones demuestran que no es del todo correcto. La restricción calórica de la dieta no retrasa el metabolismo, más bien como estresante biológico (escasez de alimento), induce una respuesta defensiva, y es esa respuesta la que estimula las posibilidades de supervivencia del organismo. En mamíferos su efecto incluye cambios en los mecanismos celulares de reparación, producción de energía y activación de la apoptosis.

El régimen dietético hipocalórico implica la reducción del 30 al 40% del consumo de alimento *ad libitum*. En animales (ratas, perros y primates) sometidos a esta dieta restrictiva, se ha demostrado que no sólo viven más, sino que se mantienen más sanos durante la prolongación de sus vidas. Esto indica que este régimen, además de aumentar la supervivencia, evita o retrasa la mayoría de enfermedades asociadas a la senectud, como cáncer, diabetes y enfermedades neurodegenerativas.

La menor disponibilidad de nutrientes ejerce importantes efectos sobre el metabolismo celular y el funcionamiento mitocondrial. En condiciones de escasez de alimento la concentración de ADP se eleva y es el influjo de ADP en la mitocondria lo que gobierna la eficacia de la cadena de transporte electrónico. Por el contrario, un exceso de nutrientes produce una elevada concentración de ATP, lo que se traduce en una baja demanda energética (bajos niveles de ADP) que causan un subóptimo funcionamiento mitocondrial, unido a una elevada generación de ROS.

#### **4. ESTABILIDAD GENÓMICA**

La protección del DNA es un elemento clave en la prevención del cáncer y en el retraso del fenotipo senescente. Cuando la lesión persiste en el genoma, mediante procesos replicativos y de mutagénesis asociada a la transcripción, se hace permanente en forma de mutaciones, rotura cromosómica e inestabilidad. La inestabilidad genómica promueve el cáncer y el envejecimiento.

En apoyo de un papel para el medioambiente en la modulación de la eficiencia en la capacidad de reparación del DNA, se ha emitido una pregunta: ¿mejora la dieta hipocalórica la estabilidad genómica aumentando la expresión/actividad de enzimas reparadores del DNA? (13). En otras palabras, es razonable proponer que el declinar, relacionado con la edad, en la capacidad de una célula u organismo para mantener la integridad de su genoma, es un mecanismo fundamental inherente al proceso del envejecimiento, estando la restricción dietética en el centro del retraso de la vejez y la prolongación de la vida mediante el mantenimiento de la integridad genómica. Esta hipótesis es atractiva porque la integridad del genoma es de vital importancia para una célula u organismo, porque el DNA está constantemente expuesto a agresiones exógenas y endógenas y porque el daño al DNA se ha asociado en sus últimas causas biológicas a mutaciones, cáncer y otras enfermedades asociadas a la vejez. Además, la integridad del DNA, mantenida por una serie de sistemas reparadores, es esencial para la supervivencia de las células y de los organismos. El acúmulo de daño al DNA en células somáticas fue propuesto al principio como un mecanismo básico en el

proceso del envejecimiento, emitiéndose la hipótesis que el acumulo de daño al DNA ocasionaba la inactivación de genes y la muerte celular. Esta hipótesis se extendió proponiéndose que el acumulo de DNA no reparado y las subsiguientes mutaciones en las células, son las causas que alteran la replicación y transcripción del DNA, que conducen al fenotipo senescente. Por consiguiente, si la expresión de proteínas esenciales se reduce o inhibe mediante alteraciones en el genoma, una célula puede perder su función y su viabilidad y ésta puede ser la primera causa del envejecimiento.

Estudios realizados en los últimos cincuenta años apoyan esta hipótesis al demostrar alteraciones relacionadas con la edad en el metabolismo, mutaciones y daño al DNA. Además, muchas de estas alteraciones están aceleradas en el síndrome de Werner, y en las enfermedades genéticas tales como los síndromes de Hutchinson, Gilford, Progeria y Cockayne, que muestran síntomas clínicos de envejecimiento prematuro e implican mutaciones en los genes de reparación del DNA. Curiosamente, la restricción calórica se ha demostrado que revierte gran parte de las alteraciones relacionadas con la edad en el daño/reparación del DNA y en las mutaciones. Existen muchos mecanismos por los que la integridad genómica puede resultar afectada: cambios en la activación de carcinógenos, elevada destoxificación de los carcinógenos, capacidad incrementada de reparación del DNA o una combinación de estos factores. La dieta hipocalórica es un buen modelo para prevenir el comienzo y retrasar la progresión de tumores espontáneos o inducidos por agentes químicos. La activación en la capacidad de reparación del DNA proporciona una explicación de los mecanismos implicados en el mantenimiento de la estabilidad genómica observada en animales restringidos. La restricción calórica es una «intervención» que altera la activación de genes de respuesta al estrés específicos, enzimas clave de las vías de reparación del DNA, los cuales darán como resultado la activación de la capacidad reparadora del DNA. La mayor reparación del DNA reduce el daño al DNA y la frecuencia de mutaciones, lo cual ha de redundar en el mantenimiento de la estabilidad genómica.



## 5. BIOGÉNESIS MITOCONDRIAL

En levadura se ha encontrado que la restricción de alimento afecta dos vías que elevan la actividad enzimática de SIR2. Por una parte, se activa la expresión del gen *PNC1*, que expresa una proteína enzimática, la nicotinamidasas, cuya misión es eliminar la nicotinamida de las células, convirtiéndola en ácido nicotínico, y eliminado con ello, la acción represora de la nicotinamida sobre la actividad de SIR2. De acuerdo con la idea que la restricción calórica supone para la célula una situación estresante que activa la supervivencia, la actividad de PNC1 se estimula también en caso de estresantes suaves como elevada temperatura o exceso de concentración salina. Una segunda vía inducida en levadura por la dieta hipocalórica es la *respiración*, la forma que tiene la mitocondria de generar energía mediante la producción de  $\text{NAD}^+$  a partir del NADH. De aquí se deduce que elevando el cociente  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  se ejerce una profunda influencia en la actividad de Sir2.

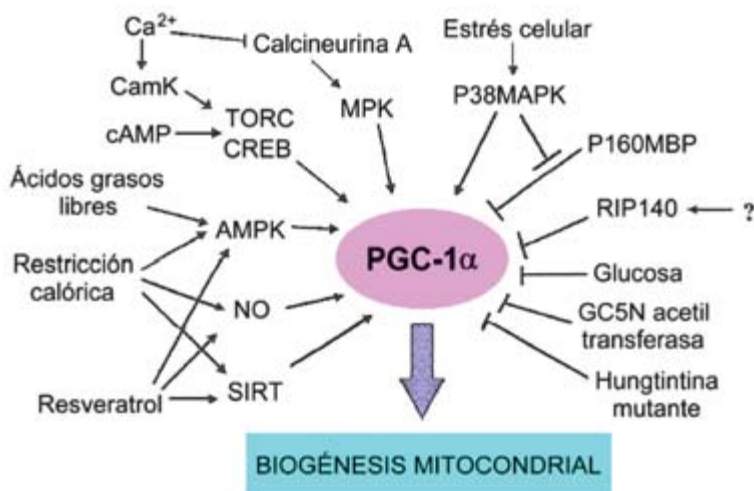
El efecto protector de las sirtuinas en células individuales está siendo cada vez más evidente, pero, si los productos de estos genes son mediadores de los beneficios de la restricción calórica ¿cómo puede la dieta hipocalórica regular sus actividades y el ritmo de envejecimiento en un animal completo? Recientes investigaciones han demostrado que los niveles de  $\text{NAD}^+$  se elevan en hepatocitos en condiciones de ayuno elevando así la actividad SIRT1. Entre las proteínas, SIRT1 actúa sobre un regulador importante de la transcripción genética denominado PGC-1 $\alpha$  (coactivador 1 alfa del receptor activado por los proliferadores de los peroxisomas), que causa cambios en el metabolismo de la glucosa e interviene en la biogénesis de las mitocondrias. De manera que SIRT1 actúa a modo de sensor de la disponibilidad de nutrientes y regulador de la respuesta hepática.

La mitocondria, la maquinaria energética de la célula, que genera ATP y especies reactivas de oxígeno (ROS), es muy susceptible al deterioro. Como la mayoría de los componentes celulares tienen que ser reciclados y regenerados a lo largo de la vida, se necesita el continuo recambio mitocondrial, lo cual se lleva a cabo mediante la *biogénesis mitocondrial* (14). La biogénesis de nuevas mitocondrias mantiene la producción de energía, previene del estrés oxidativo, y favorece el envejecimiento saludable. Células y tejidos ante la de-

manda de mayor cantidad de energía responden fabricando nuevas mitocondrias. La biogénesis mitocondrial está influenciada por condiciones fisiológicas y energéticas en continuo cambio. No es de sorprender que factores tales como la disponibilidad de nutrientes, ciertas hormonas, la temperatura, hipoxia, estrés y envejecimiento, ejerzan influencia en el proceso de la mitocondriogénesis. Los cambios dependientes de la energía celular afectan a la función y el número de las mitocondrias e implican una compleja disposición de factores que conectan los requerimientos de energía con la regulación genética. En la complejidad de la biogénesis mitocondrial intervienen más de 1.000 genes, la cooperación de los dos genomas (el mitocondrial y el nuclear) y la alteración del 20% de las proteínas celulares. En el núcleo, la regulación concertada de tantos genes requiere una serie de factores de transcripción capaces de orquestar la interacción del complejo RNA pol II con los varios promotores. Además de los genes nucleares, que codifican más del 95% de las proteínas mitocondriales, la mitocondriogénesis requiere la participación del genoma mitocondrial, que es el que genera la mayoría de las proteínas hidrofóbicas de la cadena de transporte electrónico y también el tRNA y rRNA mitocondriales.

A nivel molecular varios factores de transcripción y cofactores intervienen en la activación de vías señalizadoras inducidas por hormonas. Otro grupo de factores interviene en la adaptación metabólica al ayuno, como la familia de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR) y el receptor X hepático que junto con PGC-1 $\alpha$  elevan la biogénesis mitocondrial y el catabolismo de los ácidos grasos. A pesar de la complejidad de las diversas vías señalizadoras, todas ellas parece que comparten un componente clave de la familia PGC-1 de cofactores de transcripción. El PGC-1 $\alpha$  actúa como mediador intracelular durante la biogénesis mitocondrial inducida por factores hormonales. La regulación, dependiente de SIRT1 de este coactivador del receptor nuclear se ha asociado a la biogénesis mitocondrial. La restricción calórica promueve la sensibilidad a la insulina con la consiguiente reducción de la glucosa y la insulina en sangre. Se ha asociado SIRT1 con el corregulador del receptor nuclear PGC1 $\alpha$ . Su importancia fisiológica se apoya en el hecho de que la represión de PGC-1 $\alpha$  por una forma mutante de la proteína Hungtintina produce disfunción mitocondrial y neurodege-

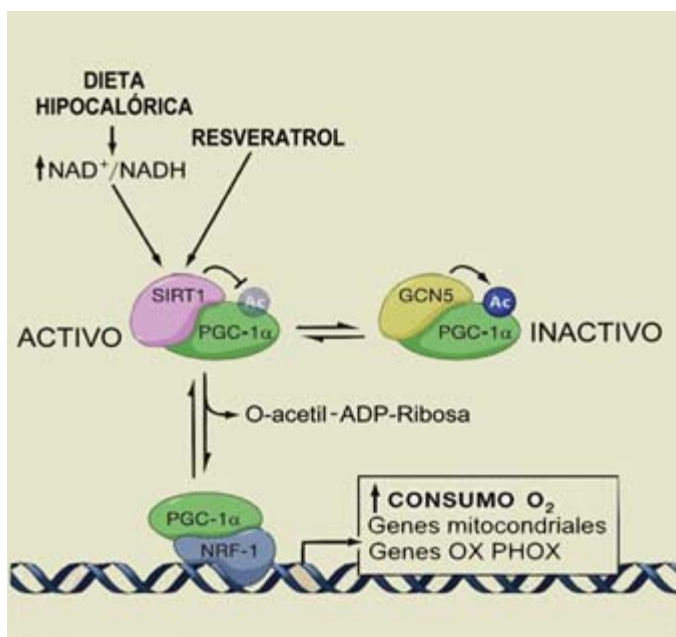
neración, mientras que la sobreexpresión de PGC-1 $\alpha$  rescata las células de los efectos deletéreos de la Hungtintina. La expresión de PGC-1 $\alpha$  está relacionada directamente con la actividad de la biogénesis mitocondrial. Muchos agentes y eventos regulan los niveles de PGC-1 $\alpha$  activando diferentes mediadores intracelulares (Figura 4).



**Figura 4. Red señalizadora que regula PGC-1 $\alpha$ .** PGC-1 $\alpha$  es el centro de una red compleja de señales afectada por factores metabólicos, nutricionales y ambientales que modulan, por modificaciones transcripcionales y post transcripcionales, la actividad de PGC-1 $\alpha$ , y la biogénesis de la mitocondria (14).

La proteína SIRT1 como reguladora de la gluconeogénesis hepática reprime la función de los genes glucolíticos. Mediante la desacetilación de PGC-1 $\alpha$ , SIRT1 activa la transcripción de los genes gluconeogénicos mediante interacciones con el factor nuclear hepatocítico 4 $\alpha$ , que se asocian con la represión de los genes glucolíticos. SIRT1 desacetila y activa a PGC-1 $\alpha$  en varios residuos de lisina e incrementa su capacidad de coactivar la transcripción de una serie de genes. Así, el incremento de SIRT1 durante la restricción calórica, interviene en la biogénesis de la mitocondria en tejidos tales como el músculo y tejido adiposo. También SIRT1 desacetila y activa la NOS (óxido nítrico sintasa), lo que indica que se establece un mecanismo «feedback» positivo entre la NOS y SIRT1, que puede reajustar los niveles de SIRT1 durante la restricción calórica.

Como se comentó anteriormente, SIRT1 actúa a modo de regulador positivo de PGC-1 $\alpha$  mediante su desacetilación. Una acetilasa, el complejo GCN5 acetiltransferasa es un factor implicado en la represión de PGC-1 $\alpha$ . La acetilación de PGC-1 $\alpha$  da lugar a una proteína transcripcionalmente inactiva. En la Figura 5 se muestra el esquema donde PGC-1 $\alpha$  al ser desacetilado por SIRT1 se une al receptor nuclear y promueve la expresión de genes mitocondriales y genes OXPHOX, además de otros. La activación de SIRT por la dieta hipocalórica implica la elevación de la concentración de NAD<sup>+</sup>. Según este esquema, el resveratrol, activa directamente a SIRT1.



**Figura 5.** La dieta hipocalórica mediante la elevación del cociente NAD<sup>+</sup>/NADH activa a SIRT1, que a su vez, desacetila y activa al coactivador de la transcripción PGC-1 $\alpha$ , el cual se traslada al núcleo y se une al factor nuclear (NRF-1) y activa la transcripción de genes mitocondriales y genes OXPHOX. La GCH5 acetil transferasa puede activar e inactivar a PGC1 $\alpha$ . El resveratrol tiene capacidad de activar directamente a SIRT1 (14).

## 6. HOMEOSTASIS DE LA INSULINA Y LA GLUCOSA

Si las sirtuinas son las proteínas que gobiernan el control de un sistema regulador del envejecimiento y se activan en situaciones de estrés, han de funcionar también como conductoras de una orquesta que incluye redes hormonales, proteínas reguladoras y otras proteínas codificadas por genes de longevidad. Uno de los descubrimientos recientes más notables es que SIRT1 regula la producción de *insulina* y del *factor insulínico* (IGF-1) y que estas dos poderosas moléculas señalizadoras regulan, a su vez, la producción de SIRT1. La relación entre SIRT1, IGF-1 e insulina explica como la actividad SIRT1 en un tejido puede comunicarse con otras células del organismo. Además, los niveles circulantes de insulina e IGF-1 dictan la expectativa de vida en los diversos organismos antes citados.

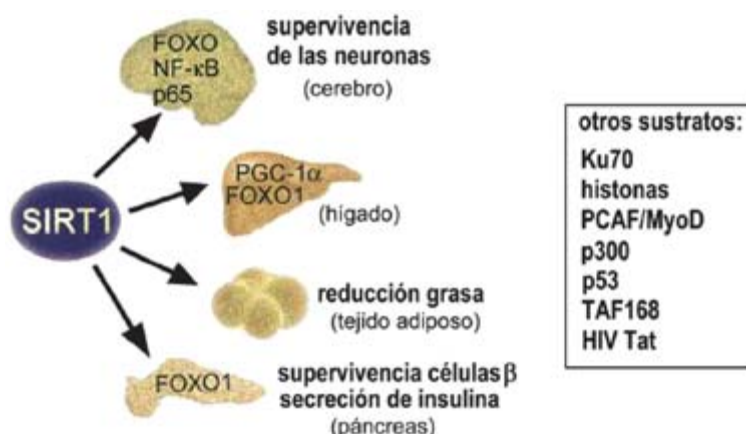
Un componente crítico de la fisiología de la dieta hipocalórica es la sensibilidad a la insulina y la correspondiente disminución en los niveles sanguíneos de glucosa e insulina. Las células  $\beta$  pancreáticas ayudan a la homeostasis de la glucosa secretando insulina en respuesta a glucosa. El metabolismo de la glucosa por glucolisis, genera piruvato, el cual entra en la mitocondria donde se convierte en  $\text{CO}_2$  por el ciclo tricarboxílico. El NADH generado en este ciclo conduce el transporte electrónico y la síntesis de ATP. El incremento del cociente ATP/ADP produce el cierre de los canales KATP y despolariza la membrana plasmática lo que conlleva a un influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  que desencadena la fusión de las vesículas secretoras que contienen insulina, en la membrana celular. Se ha demostrado en ratón que SIRT1 regula positivamente la secreción de insulina estimulada por glucosa en células  $\beta$  pancreáticas. Por tanto, SIRT1 reprime la transcripción de la proteína mitocondrial UCP-2 (*uncoupling proteína-2*), que desacopla la respiración mitocondrial de la producción de ATP y reduce el gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial. Así, bloqueando la función de UCP-2, SIRT1 promueve la generación de energía de manera más eficiente. Por otra parte, la represión de UCP-2, mediada por SIRT1, se aminora por privación aguda de alimento, la cual afecta la síntesis de ATP y la respuesta de la insulina de las células  $\beta$  durante el ayuno. Aunque la concentración de SIRT1 no se afecta por esta condición hipocalórica, existe una disminución en el cociente  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ , que reduce la actividad SIRT1 en páncreas. La presen-

cia de UCP-2 en animales ayunados, puede también facilitar la transición a la actividad metabólica después del siguiente alimento y prevenir la hiperpolarización de la membrana mitocondrial y la producción de ROS. Aunque estos estudios demuestran que la actividad SIRT1 disminuye en células  $\beta$  durante el ayuno, no se sabe si SIRT1 regula la secreción de insulina durante la dieta hipocalórica o juega algún papel en las patologías que demuestran alterada secreción de insulina.

Existe la posibilidad que SIRT1 promueva la supervivencia de las células  $\beta$  pancreáticas durante el estrés oxidativo. En células  $\beta$  estresadas, la proteína forkhead FOXO1 se traslada al núcleo donde activa los factores de transcripción que proporcionan resistencia al estrés. Como se describió anteriormente, SIRT1 se une y regula a los factores de transcripción forkhead negativa y positivamente. Se ha demostrado que SIRT1 desacetila a FOXO1 y la activación de esta proteína proporciona resistencia al estrés.

El mecanismo principal que se encuentra implicado en el efecto anti envejecimiento es la baja actividad GH/IGF1 y la respiración mitocondrial más eficiente, que ejerce sus efectos beneficiosos por la menor generación de ROS. Otro factor importante asociado a la menor actividad GH/IGF1 es la mejora del *síndrome metabólico* (15), la causa principal de la morbilidad del envejecimiento, que se asocia entre otros, con una resistencia a la insulina y elevados niveles sanguíneos de glucosa y lípidos. Ratones con deficiente señalización insulínica tienen vida más larga. El concepto de mayor eficiencia metabólica, que se traduce en menor producción de ROS endógenos y mayor longevidad, puede aplicarse a la dieta hipocalórica y a la actividad NAD desacetilasa de SIRT1. La importancia reguladora de SIRT1 se traduce en la movilización de ácidos grasos en los adipocitos, producción de glucosa en los hepatocitos, secreción de insulina en las células  $\beta$  pancreáticas y oxidación de los ácidos grasos en músculo esquelético.

Por tanto, la actividad desacetilasa, dependiente del NAD, de las sirtuinas, se considera el mediador del incremento de la longevidad dependiente de la restricción calórica, que retrasa la vejez en todas las especies ensayadas. Las sirtuinas perciben la disponibilidad de nutrientes por mecanismos no totalmente conocidos, pero entre los que se incluye la abundancia del NAD, necesaria para la actividad



**Figura 6. Regulación de procesos fisiológicos.** SIRT1 regula la supervivencia de neuronas, la gluconeogénesis, la lipólisis, la supervivencia de las células β y la secreción de insulina [Modificado de (7)].

de SIRT1 y para la activación transcripcional del gen *Sirt1* por un complejo formado por el factor de transcripción Forkhead box y p53. En caso de escasez de nutrientes SIRT1 desencadena un programa metabólico mediado, en parte, por asociación de SIRT1 con el coactivador de la transcripción PGC-1α, lo que da lugar a mayor eficiencia metabólica y a menor generación de ROS.

La familia de factores de transcripción FOXO, merece ser mencionada por su posible papel en la longevidad y protección frente al cáncer en respuesta a nutrientes. Las proteínas FOXO se activan en diversas situaciones de estrés, y en esta activación están implicadas la vía Jun quinasa, y su desacetilación por SIRT1. Por el contrario, FOXO se inactiva por factores de crecimiento, incluyendo a la insulina, a través de la quinasa AKT. Las proteínas FOXO activan la transcripción de muchos genes que codifican enzimas gluconeogénicos y enzimas antioxidantes (Figura 6).

En resumen, diversas manipulaciones genéticas (disminución en GH, IGF1 y receptor de la insulina, elevación de FOXO, SIRT1 y KLOTHO), e intervenciones anti envejecimiento (anti diabéticos, dietas hipocalóricas y resveratrol), comparten la capacidad de mejorar la eficacia metabólica reduciendo el ritmo de generación de ROS.



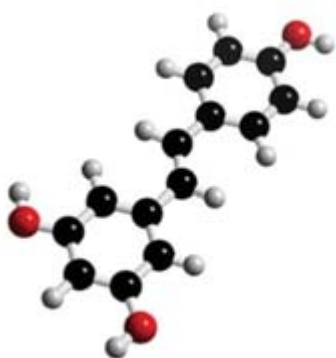
Existen evidencias contrastadas que indican que la mayor eficacia metabólica proporciona protección frente al cáncer (16). Los anti-diabéticos, las dietas hipocalóricas y el resveratrol previenen o retrasan varios tipos de cáncer en ratones. El resveratrol es un compuesto presente en numerosos nutrientes, que muestra notable actividad antienvjecimiento, aunque a concentraciones mucho más elevadas que las encontradas en los alimentos. El resveratrol estimula la actividad catalítica de SIRT1 y alarga la vida de la levadura, nematodos, moscas, peces y también de ratones alimentados con dieta hipercalórica elevada en grasa.

## 7. RESVERATROL

La restricción calórica (nutrientes sí, calorías no) supone consumir menos de 1.750 calorías diarias, lo cual puede en algunos momentos resultar difícil. Para vivir más y no sufrir los achaques de la vejez hay que restringir la dieta, pero... ¿podrán inducirse las sirtuinas sin necesidad de restringir la ingesta? Si los humanos quieren conseguir los beneficios de la restricción calórica, una dieta radical no es una opción razonable, así que, en el momento presente se está intentando encontrar el modo de activar las sirtuinas sin necesidad de recurrir a dietas hipocalóricas. Existen ya fármacos que pueden modular la actividad de las sirtuinas de una manera similar a la dieta hipocalórica. Se ha demostrado que es particularmente interesante un compuesto activador de la sirtuina, el *resveratrol*. El resveratrol es una fitoalexina presente en uvas negras y en el vino tinto, mosto, nueces, etc., cuya fórmula, *trans* 3, 5, 4' trihidroxi estilbeno lo caracteriza como componente fenólico de la familia flavonoides. Se sintetiza por una variedad de plantas cuando sufren situaciones de estrés. Se han encontrado muchos otros compuestos de origen vegetal que también modulan la expresión de las sirtuinas tales como los flavonoides. El resveratrol se comercializa como extracto de la raíz del *Polygonum cuspidatum* (Figura 7).

El resveratrol posee propiedades antioxidantes anticancerígenas, antiinflamatorias, reduce la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos). Es también un antiagregante plaquetario y anti-diabético, y previene enfermedades degenerativas.





**Figura 7.** A la **izquierda** la estructura de la molécula de resveratrol: trans 3,5,4' trihidroxi estilbeno. A la **derecha** el *Polygonum cuspidatum*.

La función disminuida de la mitocondria en lo que se refiere a la fosforilación oxidativa y la capacidad aeróbica, se asocian con la reducción de la longevidad. El impacto del resveratrol sobre la mitocondria ha sido estudiado y se ha comprobado que este compuesto eleva significativamente la capacidad aeróbica y el consumo de oxígeno en las mitocondrias de las fibras musculares de ratón. Los efectos obtenidos con el resveratrol se asociaron con la inducción de genes de la fosforilación oxidativa (OXFOS) y con los implicados en la biogénesis mitocondrial (17). Estos efectos se explican por la disminución mediada por el resveratrol, de la acetilación e incremento de la actividad del coactivador PGC-1 $\alpha$  (18) (Figuras 5 y 6). Este mecanismo es consistente con el efecto, anteriormente mencionado, que el resveratrol es un activador de la SIRT1. Además el tratamiento con resveratrol protegió a los ratones de la obesidad inducida por la dieta y la resistencia a la insulina (19). La administración de resveratrol a levadura, gusanos o moscas, o las dietas hipocalóricas alargan su longevidad en un 30%, pero sólo si estos organismos poseen el gen *SIR2*. Además, una mosca que superproduce *SIR2* tiene una mayor longevidad, que no puede ser posteriormente alargada por resveratrol o restricción calórica. La interpretación más simple es que tanto la dieta hipocalórica como el resveratrol prolongan la vida de las moscas de la fruta al activar *SIR2*. Las moscas alimentadas con resveratrol no sólo viven más, a pesar de comer *ad libitum*, sino que no padecen reducción de fertilidad causada a menudo por la restricción calórica. Esta es una

buena noticia para aquellos que esperan tratar las enfermedades humanas con moléculas que activan los enzimas SIR2.

Dadas las propiedades del resveratrol, como mimético de la dieta hipocalórica, la empresa, Sirtris Pharmaceuticals cofundada por Sinclair, empezó las pruebas clínicas con un activador de SIRT1 la molécula SRT501, derivada del resveratrol. Recientemente Glaxo se ha hecho con este producto.

## 8. CONCLUSIONES

Los organismos multicelulares exhiben un declinar progresivo e irreversible de las funciones fisiológicas, que es característico de la senectud. Aunque las bases moleculares de este declinar no se conocen aún en su totalidad, los mecanismos hasta ahora propuestos incluyen una incremento en la generación de ROS y una progresiva acumulación de lesiones en el DNA, que van a dar lugar a inestabilidad genética y a alteraciones epigenéticas. Todo ello lleva consigo el deterioro oxidativo de macromoléculas críticas, la glicación de proteínas constitutivas y el acortamiento de los telómeros de células replicativas.

El mantenimiento de la actividad mitocondrial es un factor clave en la prevención de la progresión de enfermedades asociadas a la edad. La activación de los componentes reguladores de la biogénesis mitocondrial, principalmente el coactivador transcripcional PGC-1 $\alpha$ , emergen como un campo prometedor de investigación para tratar de ampliar la calidad de vida en la población anciana. El mantenimiento de un estilo de vida activo y una dieta moderada en calorías son el medio de mantener la actividad mitocondrial y la viabilidad celular a lo largo de la vida. El uso de agentes antioxidantes, tales como el resveratrol, puede afectar positivamente el envejecimiento saludable y promover la longevidad.

Por decenas de miles de años, uno de los sueños de la humanidad ha sido detener el envejecimiento lo cual se ha intentado sin éxito. Incluso hoy es difícil de aceptar que la edad pueda ser controlada manipulando una serie de genes, sin embargo, se sabe que es posible prevenir los achaques de la vejez con un simple cambio en la dieta, y también que los genes que codifican las sirtuinas controlan las

mismas vías moleculares que la dieta hipocalórica. Sin que se conozcan la multitud de causas precisas del envejecimiento, ya se ha demostrado en una amplia variedad de formas de vida que los efectos adversos de la edad pueden ser retrasados manipulando unos pocos reguladores, que una vez activados van a cuidar de la salud del organismo y promover la longevidad.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Harman, D. (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 11: 298-300.
2. Santos-Ruiz, A. & Cascales, M. (2000) Restricción calórica, en *Alimentos y Salud* (Ed. Bernabé Sanz Pérez), Real Academia Nacional de Farmacia, pp. 413-453.
3. Sinclair, D. A. & Guarente, L. (1997) Extrachromosomal rDNA circles-A cause of aging in yeast. *Cell.* 91: 1033-1042.
4. Imai, S., Armstrong, C. M., Kaeblerlein, M. & Gaurent, L. (2000) Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature.* 403: 795-800.
5. Lin, S. J., Defossez, P. A. & Guarente, L. (2000) Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by caloric restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science.* 289: 2126-2128.
6. Chen, D. & Guarente, L. (2007) SIR2: a potential target for calorie restriction mimetics. *Trends Mol. Med.* 13: 64-71.
7. Haigis, M. C. & Guarente, L. (2006) Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging and calorie restriction. *Genes & Dev.* 20: 2913-2921.
8. Insúa, M. & Fuks, K. Restricción calórica: una revisión [www.nutrinfo.com.ar](http://www.nutrinfo.com.ar).
9. Imai, S. (2007) Is Sirt a miracle for longevity? *Aging Cell.* 6: 735-737.
10. McCay, C. M. & Crowell, M. F. (1934) Prolonging the life span. *Sci Month.* 39: 405-414.
11. Masoro, E. J. (1990) Assesment of nutritional components in prolongation of life and health by diet. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 193: 31-34.
12. Pamplona, R. & Barja, G. (2006) Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: the protein and methionina connection. *Biophys. Biochim. Acta.* 1757: 496-508.
13. Heydari, A. R., Unnikrishnan, A., Ventrella Lucente, L., & Richardson, A. (2007) Caloric restriction and genomic stability. *Nucleic Acids Research.* 35: 7485-7496.
14. López-Lluch, G., Irusta, P. M., Navas, P. & de Cabo, R. (2008) Mitochondrial biogenesis and health aging. *Exp. Gerontol.* 43: 813-819.
15. Guarente, L. (2006) Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome. *Nature.* 444: 868-874.

16. Greer, E. L. & Brunet, A. (2005) FOXO transcription factors at the interface between aging and tumor suppression. *Oncogene*. 34: 7410-7425.
17. Guarente, L. (2008) Mitochondria- A nexus for aging, calorie restriction and sirtuins. *Cell*. 132: 171-176.
18. Lagouge, M., Argman, C., Gerhart-Hines, Z. *et al.* (2006) Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC1 $\alpha$ . *Cell*. 127: 1109-1122.
19. Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L. *et al.* (2006) Resveratrol improves health and survival of mice on a high calorie diet. *Nature*. 444: 337-342.

## Otra bibliografía consultada

- Ahmed, N. & Thornalley, P. J. (2007) Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes Obes. Metab.* 9: 233-245.
- Berger, J. L., Kayo, T., Vann, J. M. *et al.* (2008) A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retard aging parameters in mice. *PLoS ONE*. 3, e2264: 1-10.
- Bordone, L. & Guarente, L. (2005) Calorie restriction, SIRT-1 and metabolism: understanding longevity. *Nat. Rev. Mol. Cell Bio.* 6. 298-305.
- Bordone, L., Mota, M. C., Picard, F. *et al.* (2006) Sirt1 regulates insulin secretion by repressing UCP2 in pancreatic  $\beta$  cells. *PLoS Biol.* 4, e31.
- Cantó, Ch. & Auwerx, J. (2008) Glucose restriction: Longevity SIRTainly, but without building muscle? *Dev. Cell*. 14: 642-644.
- Hipkiss, A. R. (2008) Energy metabolism, altered proteins, sirtuins and ageing: converging mechanisms? *Biogerontology*. 9: 49-55.
- Lee, C.-K., Klopp, R. G., Weindruch, R. & Prolla, T. (1999) Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science*. 285: 1390-1393.
- Longo, V. D. & Kennedy, B. K. (2006) Sirtuins in aging and age related disease. *Cell*. 126: 257-268.
- Qin, W., Wang, T., Ho, L. *et al.* (2006) Neuronal SIRT 1 activation as a novel mechanism underlying prevention of Alzheimer's disease amyloid neuropathy by calorie restriction. *J Biol Chem*. 28: 21745-21754.
- Revollo, J. R., Grim, A. A. & Imai, S. (2004) The NAD biosynthesis pathway mediated nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J. Biol. Cell*. 279: 50754-50763.
- Rodgers, J. T., Lenin, C., Haas, W. *et al.* (2005) Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 $\alpha$  y SIRT1. *Nature*. 434: 113-118.
- Sauve, A. A., Wolberger, C., Schramm, V. L. & Boeke, J. D. (2007) The biochemistry of sirtuins. *Annu. Rev. Biochem.* 75: 435-465.
- Sinclair, D. (2005) Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. *Mech. Ageing Dev.* 126: 987-1002.
- Song, S., Pursell, Z. F., Copeland, W. C. *et al.* (2007) Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 62: 427-433.

- Weindruch, R., Walford, R. L., Fligiel, S. & Guthrie, D. (1986) The retardation of aging in mice by dietary restriction: Longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J. Nutr.* 116: 654.
- Westphal, C. H., Dipp, M. A. & Guarente, L. (2007) A therapeutic role for sirtuins in diseases of aging? *Trends Biochem. Sci.* 32: 555-560.
- Whittle, J. R., Powell, M. J., Popov, V. M. *et al.* (2007) Sirtuins, nuclear hormonal receptor acetylation and transcriptional regulation. *Trends Endocrinol. Metab.* 18, 356-364.

## Abreviaturas

**AKT**, quinasa; **AMPK**, proteína quinasa activada por AMP; **CRE**, elemento de respuesta al cAMP; **CREB**, factor de transcripción que se une a CRE; **ERC**, círculos extracromosómicos; **FOXO**, factor de transcripción; **GH**, hormona del crecimiento; **IGF1**, factor insulínico; **NFκB**, factor nuclear kappa B; **NAD<sup>+</sup>**, nicotinamida adenina dinucleótido oxidado; **NADH**, nicotinamida adenina dinucleótido reducido; **Nampt**, nitotinamida fosforibosil transferasa; **NO**, óxido nítrico; **p53**, proteína supresora de tumores; **OXPHOS**, fosforilación oxidativa; **P160MBP**, proteína que se une a myb, un represor de PGC-1α; **PGC1α**, coactivador transcripcional de genes nucleares; **PNC1**, nicotinamidasa, proteína que elimina la nicotinamida convirtiéndola en ácido nicotínico; **rDNA**, DNA ribosómico; **RIP140**, proteína que interacciona con receptores nucleares, represora de PGC-1; **SIRT**, sirtuinas de mamíferos, desacetilasas dependientes del NAD; **UPC**, proteína desacoplante mitocondrial.

### \* Información de contacto:

Doctora María Cascales Angosto.

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Email: [mcascales@insde.es](mailto:mcascales@insde.es)